

**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

**(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum**  
Internationales Büro



**(43) Internationales Veröffentlichungsdatum**  
**7. April 2005 (07.04.2005)**

PCT

**(10) Internationale Veröffentlichungsnummer**  
**WO 2005/030332 A2**

**(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>:** **A61P 25/28,**  
25/14, 25/16, 3/10, 25/08, 9/10, 25/00, A61K 31/55, C07D  
491/10

**(74) Anwälte:** BEER, Manfred usw.; Lindengasse 8, A-1070  
Wien (AT).

**(21) Internationales Aktenzeichen:** PCT/AT2004/000251

**(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):** AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

**(22) Internationales Anmeldedatum:**  
12. Juli 2004 (12.07.2004)

**(25) Einreichungssprache:** Deutsch

**(26) Veröffentlichungssprache:** Deutsch

**(30) Angaben zur Priorität:**  
A 1538/2003 29. September 2003 (29.09.2003) AT

**(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US):** SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG  
[AT/AT]; Boltzmanngasse 11, A-1090 Wien (AT).

**(72) Erfinder; und**

**(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):** BODENTEICH,  
Angelika [AT/AT]; Am Predigstuhl 23, A-4040  
Steyregg-Plesching (AT). FRANTSITS, Werner, J.  
[AT/AT]; Nothartgasse 19, A-1130 Wien (AT). PIRICH,  
Eberhard [AT/AT]; Felix Mottlstrasse 32, A-1190 Wien  
(AT). CZOLLMER, Laszlo [AT/AT]; Wiener Neustädter  
Strasse 28, A-2490 Ebenfurth (AT).

**(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):** ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-  
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

---

**(54) Title:** USE OF GALANTHAMINE AND THE DERIVATIVES THEREOF IN THE PRODUCTION OF MEDICAMENTS

**(54) Bezeichnung:** VERWENDUNG VON GALANTHAMIN UND SEINEN DERIVATEN ZUM HERSTELLEN VON ARZNEI-  
MITTELN

**(57) Abstract:** The invention relates to the use of galanthamine and the cholinergically active derivatives thereof in the produc-  
tion of medicaments for preventive treatment of postoperative delirium and/or subsyndromal postoperative delirium. Galanthamine,  
the galanthamine derivative(4aS, 6R, 8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a, 3, 2-ef] [2]ben-  
zazepinium bromide and analogous salts, hydrates or solvates are advantageously suited for use according to the invention.

**(57) Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft die Verwendung von Galanthamin und seinen cholinerge Aktivität aufweisenden  
Derivaten zum Herstellen von Arzneimitteln zur Behandlung sowie zur präventiven Behandlung von postoperativem Delir und/oder  
subsyndromalem postoperativem Delir. Neben Galanthamin eignet sich in vorteilhafter Weise das Galanthaminderivat (4aS, 6R, 8aS)-  
6Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a, 3, 2-ef] [2]benzazepinium Bromid sowie analoge Salze,  
Hydrate oder Solvate für die erfundungsgemäße Verwendung.

Verwendung von Galanthamin und seinen Derivaten zum Herstellen von Arzneimitteln

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Galanthamin und seinen Derivaten zum Herstellen von Arzneimitteln zur Behandlung des postoperativen Delirs.

Trotz deutlicher Fortschritte in der Anästhesie sowie in der perioperativen Versorgung kommt es auch heute bei einem erheblichen Anteil der Patienten, an denen größere chirurgische Eingriffe vorgenommen werden, zu postoperativen psychiatrischen Komplikationen, die unter dem Sammelbegriff „postoperatives Delir“ bekannt sind.

Als Delir bezeichnet man einen Zustand gestörten Bewusstseins, charakterisiert durch allgemeine Verwirrung, Herabsetzung der kognitiven Funktionen (Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnis), Halluzinationen und labiler Emotionen. Damit weist das Delir Elemente der Demenz wie auch psychotischer Zustandbilder auf, ist aber von diesen vor allem durch seine akute Natur und die meist spontan eintretende, wenn auch oft unvollständige und verzögerte, Reversibilität abgegrenzt.

Im Gegensatz zu den degenerativen Demenzsyndromen liegt beim postoperativen Delir eine ausschließlich funktionale Störung des zentralen Nervensystems vor. Das durch die einzelnen psychiatrischen Symptome erzeugte klinische Bild kann sehr schnell - gelegentlich innerhalb von Sekunden - fluktuieren.

Ein akutes oder subakutes Delir (entsprechend den Klassifikationen ICD 293.0 bzw. 293.1 der Weltgesundheitsorganisation) ist oft durch Einnahme von pharmakologisch wirksamen Substanzen induziert. Zahlreiche solche Substanzen sind Wirkstoffe oder Metaboliten von Medikamenten, sodass ein arzneimittelinduziertes Delir (ICD 292.81) gegeben ist. Insbesondere Medikamente mit anticholinriger Wirkung, die das auf dem Neurotransmitter Azetylcholin basierende Nervensystem teilweise blockieren, können ein Delir induzieren, jedoch auch Sedativa, wie Benzodiazepine, und Antimanika wie Lithiumsalze.

Auch Rauschmittel bzw. deren akuter Entzug nach chronischem Gebrauch können Delirien erzeugen. Sehr häufig ist dies bei massivem akutem Alkoholabusus bzw. im Alkoholentzug der Fall (ICD 291.0), jedoch können auch Cannabisprodukte, Amphetamine, Kokain usw. delirante Zustände verursachen.

Während die genannten deliranten Bewusstseinsveränderungen eine neurochemisch direkt nachvollziehbare Ursache haben, gibt es auch Delirien letztlich unbekannter Genese, worunter trotz des bekannten Auslösers (chirurgischer Eingriff) auch das postoperative Delir zu rechnen ist, da kein zugrunde liegender pathologischer Mechanismus zweifelsfrei bekannt ist.

Das postoperative Delir (POD) wird heute als ein multifunktionelles Syndrom angesehen <sup>(1)</sup>; wobei das Alter und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten ebenso eine Rolle spielen wie eventuell präoperativ vorhandene kognitive Störungen, nicht näher definierte Einflüsse der verabreichten Narkosemittel, und möglicherweise auch bestimmte intraoperative physiologische Veränderungen <sup>(2)</sup>. Obwohl ein POD durchaus unmittelbar nach dem Erwachen aus der Narkose vorhanden sein kann, ist es nicht mit der schnell vorüber gehenden gutartigen Desorientierung nach Anästhesie gleichzusetzen. Vielmehr kann ein POD durchaus auch erst am zweiten postoperativen Tag oder auch noch später einsetzen, nachdem das eigentliche Erwachen aus der Narkose klinisch unauffällig verlaufen ist. Somit ist in diesen Fällen eine direkte Wirkung der perioperativ verabreichten Änästhetika bzw. Analgetika auszuschließen.

Obwohl die wissenschaftliche Literatur widersprüchliche Angaben über die Inzidenz des POD enthält (was größtenteils auf Unterschiede in den untersuchten Patientenpopulationen und die verwendete psychiatrische Definition zurückzuführen ist), besteht doch allgemeine Einigkeit, dass es sich um ein durchaus häufig auftretendes Phänomen handelt <sup>(3)</sup>, insbesondere nach großen orthopädischen Eingriffen <sup>(4)</sup> und vor allem bei älteren Patienten. Eine jüngst publizierte Studie <sup>(5)</sup> fand unter Verwendung der als klinisch sehr relevant geltenden Confusion Assessment Method (CAM; <sup>6</sup>) unter 2158 postoperativen Patienten 16% mit voll ausgeprägtem Delir, 13% mit mindestens zwei Schlüsselsymptomen, und 40% mit mindestens einem Symptom, während nur 32% symptomfrei waren.

Obwohl POD also häufig und fast ausschließlich bei stationär aufgenommenen Patienten auftritt, und obwohl es als schlechtes prognostisches Zeichen für den weiteren postoperativen Verlauf gilt, wird dieser Zustand häufig nicht bemerkt oder nicht beachtet. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass postoperative Patienten in der Regel auf den zuständigen chirurgischen Abteilungen verbleiben und das dortige Personal

apathiebetonte (hypoaktive) Delirien oft nicht erkennt. Nur verhaltensauffällige (hyperaktive) Patienten werden mit Antipsychotika und/oder Sedative therapiert <sup>(7)</sup>. Dabei wäre bereits die Therapie des sogenannten subsyndromalen POD (das nicht alle geforderten psychometrischen Kriterien eines POD erfüllt) äußerst bedeutsam, da dessen Bestehen einen Risikofaktor für die Progression zum Vollbild des deliranten Zustandsbildes darstellt, was statistisch gesehen mit verlängertem Spitalsaufenthalt, erhöhter Mortalität nach Entlassung, und verminderter kognitiver Leistung bei späteren Kontrolluntersuchungen einhergeht <sup>(8)</sup>; bei den letztgenannten Spätfolgen spricht man auch vom Zustandbild des Postoperative Cognitive Decline (POCD), das in die Demenz übergehen kann.

Die Verwendung von Cholinesterase-Inhibitoren zur Therapie von arzneimittelinduzierten Delirien ist seit geraumer Zeit bekannt. Dies gilt vor allem für das „zentrale anticholinerge Syndrom“ <sup>(9)</sup>, jedoch auch für Delirien, die im unmittelbaren Anschluss an Behandlungen mit nicht unmittelbar anticholinerg wirkenden Arzneimitteln auftreten. Beispielhaft erwähnt sei die Anwendung des prototypischen Cholinesterase-Inhibitors Physostigmin bei diesbezüglichen Komplikationen mit nicht-narkotisch wirkenden Akut-Sedativa <sup>(10)</sup>.

Die dabei gemachten vorteilhaften Erfahrungen wurden auch auf das POD übertragen. Bereits 1978 wurde in der Literatur zur Vermeidung deliranter Zustände nach der Beendigung der Narkose die Injektion einer Einzeldosis Physostigmin unter noch aufrechter Narkose empfohlen <sup>(11)</sup>. Die Therapie eines bestehenden, insbesondere eines sich erst nach einer luziden postoperativen Periode manifestierenden, Delirs wird jedoch nicht angesprochen, sodass diese Anwendung als intraoperative Prophylaxe eines substanzinduzierten (nämlich unmittelbar mit den Effekten des Narkosemittels in Zusammenhang stehenden) Delirs gewertet werden muss.

Die WO 00/032185 A offenbart Effektoren des cholinergen Systems zur Therapie von Delirien, darunter auch des PODs, das als „nicht cholinerges Delir“ bezeichnet wird. Darunter wird in der WO 00/032185 A ein Delir verstanden, das entsteht, ohne dass innerhalb der vorhergehenden 48 bis 72 Stunden eine Behandlung oder Intoxikation mit Substanzen erfolgt ist, die das cholinerge Reizleitungssystem blockieren. Die in der WO 00/032185 A

geoffenbarte Anwendung von Cholinesterase-Inhibitoren zum Behandeln des PODs soll nach einer Operation erfolgen. Konkrete Beispiele für die Verwendung von Galanthamin und seinen Derivaten zum Behandeln von PODs enthält die WO 00/32185 A nicht. Die WO 00/32185 A enthält als einziges Beispiel den Fall einer Patientin, die im Zuge der medikamentösen Therapie ihrer langjährig bestehenden bipolaren Störung eine Lithium-Intoxikation erlitten hatte und deren daraufhin eintretendes Delir mit dem Cholinesterase-Inhibitor „Rivastigmin“, einen irreversiblen Inhibitor der Cholinesterasen, der seine Wirkung durch kovalente Modifikation (Carbamylierung) dieser Enzyme ausübt, erfolgreich therapiert wurde. Dabei handelt es sich um ein arzneimittelinduziertes Delir.

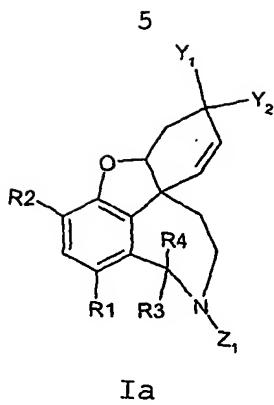
Derzeit gibt es kein für die Indikation POD zugelassenes Arzneimittel sowie keine veröffentlichten systematischen klinischen Studien, die die spezifische Wirksamkeit eines Arzneimittels bei streng definiertem POD wissenschaftlich unterstützen. Somit besteht nach wie vor ein erheblicher medizinischer Bedarf an pharmakologischen Mitteln, die ein auftretendes POD schnell beenden. Dabei muss auf minimale Nebenwirkungen einer solchen Therapie besonderer Wert gelegt werden, da sich ein POD-Patient per definitionem in der postoperativen Erholungsphase befindet und daher eine reduzierte physiologische und psychologische Stresstoleranz aufweist.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, diesem Bedarf gerecht zu werden.

Erfindungsgemäß wird die Verwendung von Galanthamin und seinen cholinerge Aktivität aufweisenden Derivaten zum Herstellen von Arzneimitteln zur Behandlung von postoperativem Delir und/oder subsyndromalem postoperativem Delir vorgeschlagen.

Weiters wird erfindungsgemäß die Verwendung von Galanthamin und seinen cholinerge Aktivität aufweisenden Derivaten zum Herstellen von Arzneimitteln zur präventiven Behandlung von postoperativem Delir und/oder subsyndromalem postoperativem Delir vorgeschlagen.

Vorzugsweise werden Galanthaminderivate mit der allgemeinen Formel Ia



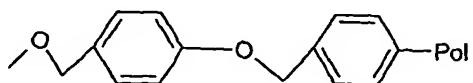
Ia

oder deren Salze verwendet, worin

- $R_1$  gleich H, verzweigtes oder geradkettiges ( $C_1-C_6$ ) alkyl, Br,  $NO_2$ ,  $NR_5R_6$  ist,
- $R_5$  und  $R_6$  gleich oder verschieden sind und H, verzweigtes oder geradkettiges ( $C_1-C_6$ ) alkyl bedeuten,

und worin

- $R_2$  gleich OH, verzweigtes oder geradkettiges ( $C_1-C_6$ ) alkyl, methoxy, phenoxy ist oder folgende Gruppe

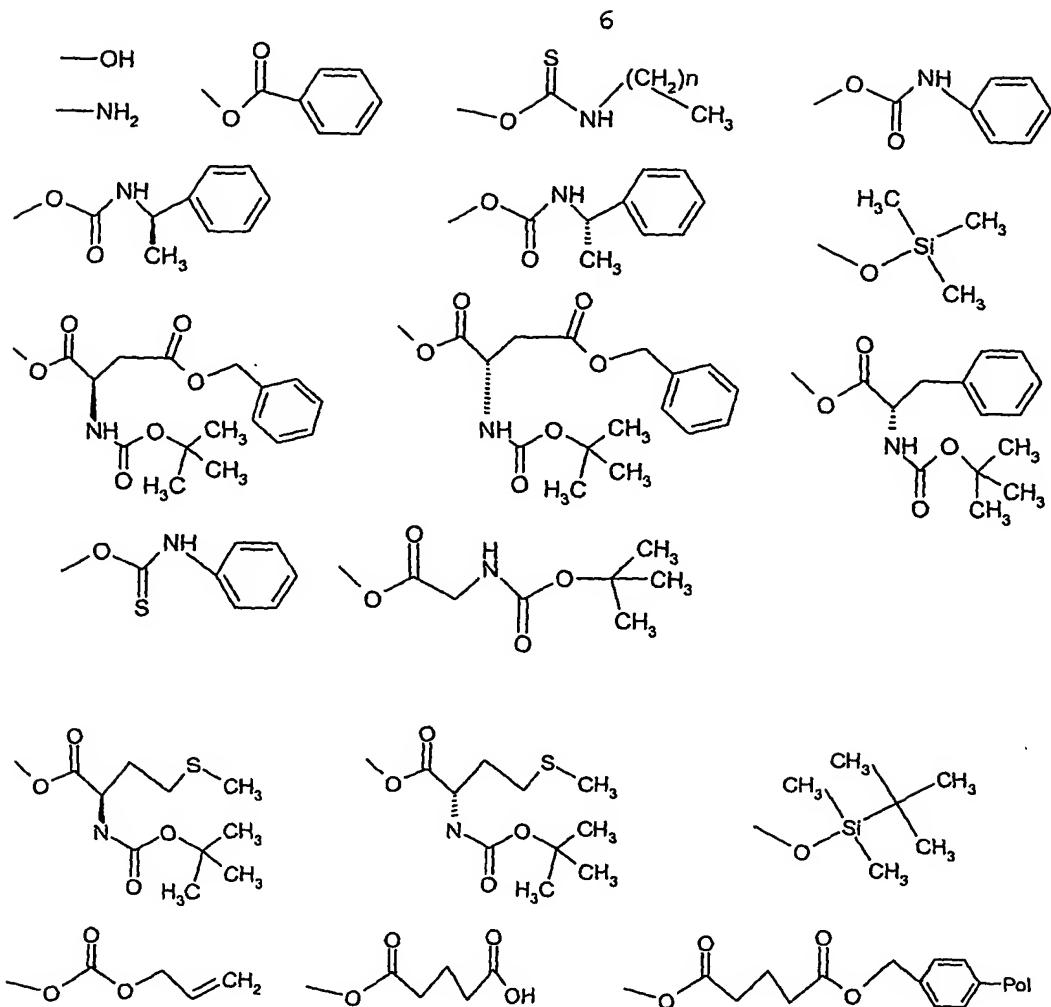


bedeutet, wobei Pol ein Polymer, vorzugsweise eines gemäß WO-A1-01/174820 ist, und worin

- $R_3$  und  $R_4$  entweder gleichzeitig oder wechselweise H, D, CN, geradkettiges oder verzweigtes ( $C_1-C_6$ ) alkyl oder gemeinsam eine Carbonylgruppe bedeuten,

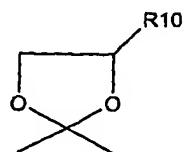
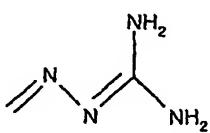
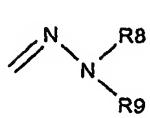
worin weiters

- $Y_1$  und  $Y_2$  wechselweise H oder eine Gruppe ausgewählt aus:



sind, wobei  $n$  einen Wert von 0, 1 bis 15 darstellt, und Pol die oben angegebene Bedeutung hat, und wobei weiters

- $Y_1$  und  $Y_2$  gemeinsam eine Carbonylgruppe ( $=O$ ),  $=NH$ ,  $=N-OR_7$ , darstellen, wobei  $R_7$  gleich H, Tosyl oder verzweigtes oder geradkettiges ( $C_1-C_6$ ) alkyl ist,
- oder  $Y_1$  und  $Y_2$  gemeinsam eine Gruppe ausgewählt aus :

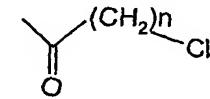
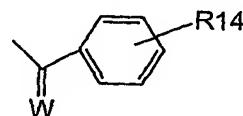
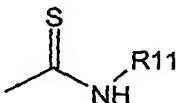
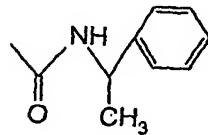
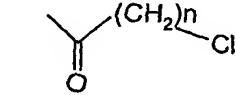
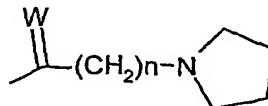
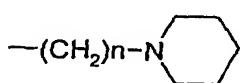
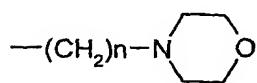
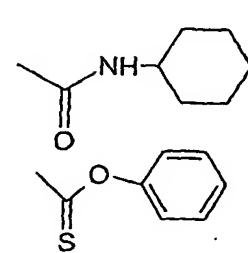
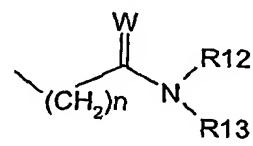
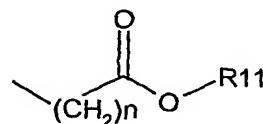
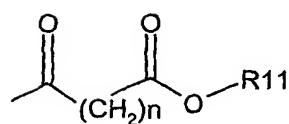


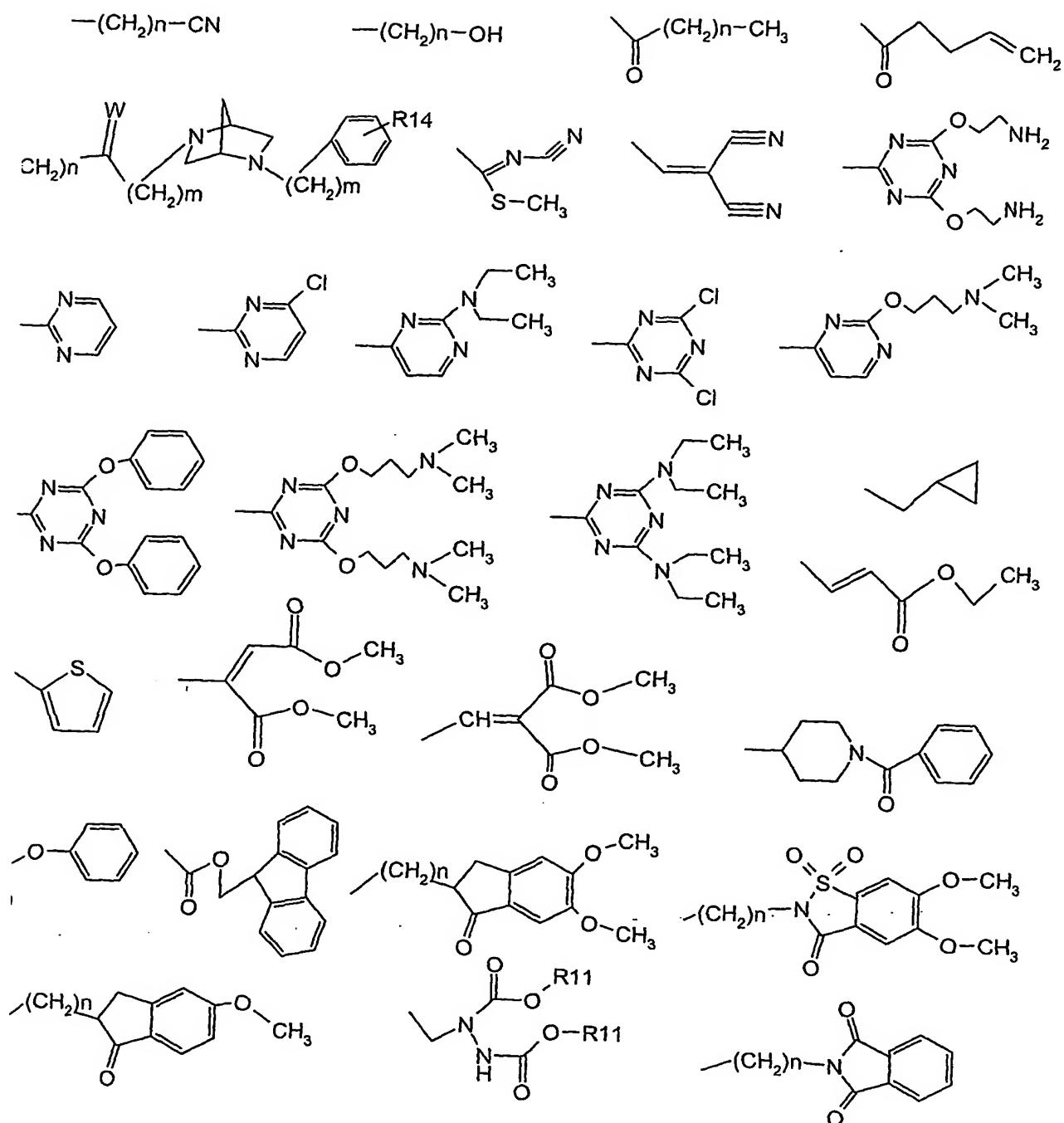
bilden, wobei R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> gleich oder verschieden sind und H, verzweigtes oder geradkettiges (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, CHO, CONH<sub>2</sub>, tBOC (terc. Butoxycarbonyl), oder -COCOOH bedeuten, R<sub>10</sub> gleich H oder CH<sub>3</sub> ist, und wobei für Y<sub>1</sub> gleich -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH Y<sub>2</sub> gleich OH ist,

und worin

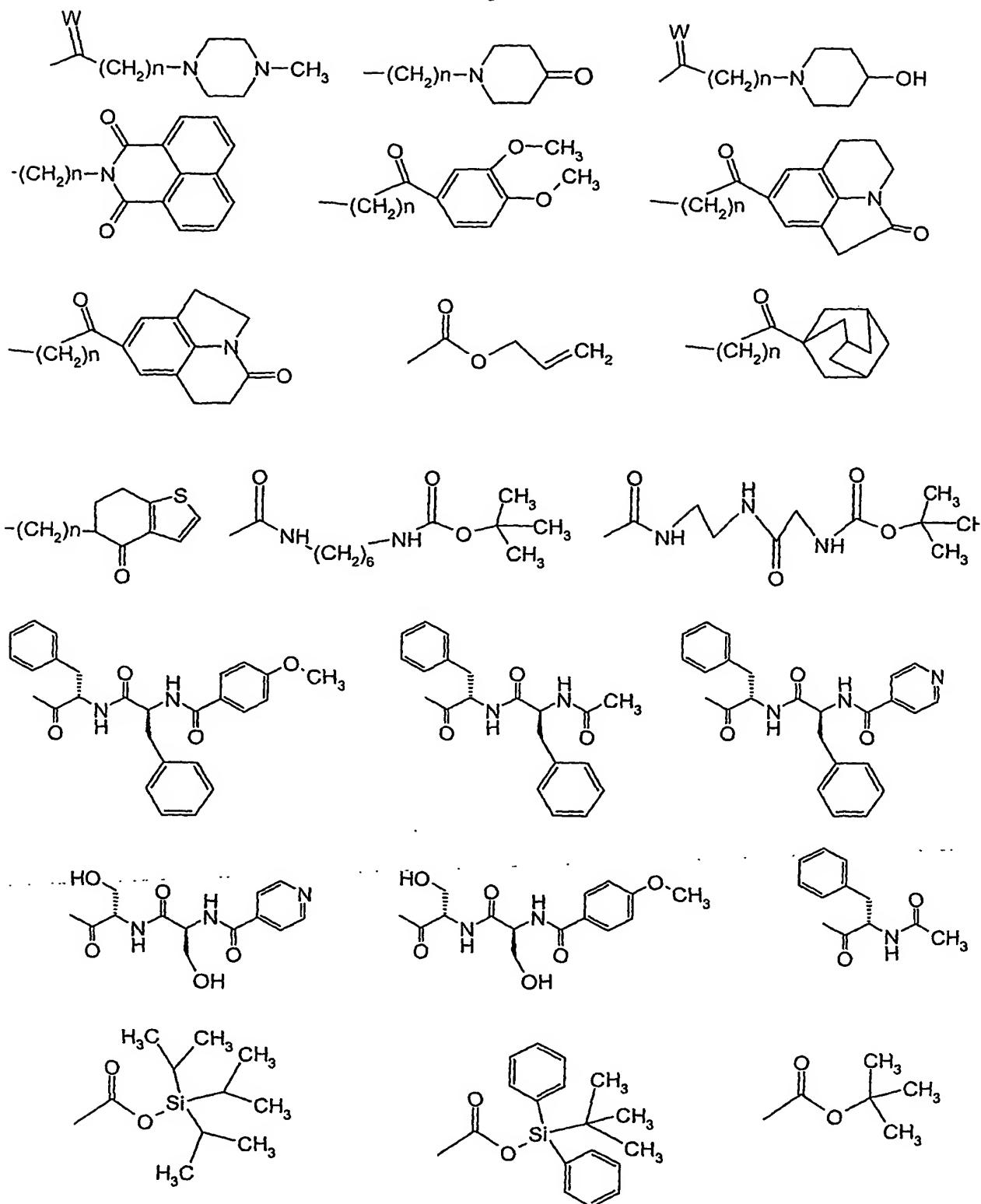
- Z<sub>1</sub> gleich H, verzweigte oder geradkettiges (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) alkenyl (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) alkinyl, trifluoracetyl, formyl, phenyl

oder eine Gruppe ausgewählt aus:





9



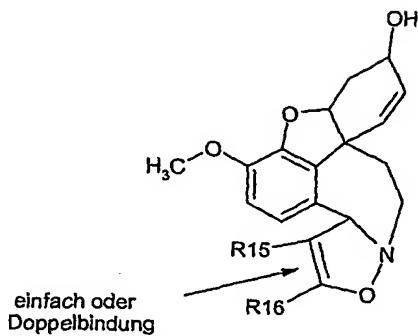
bedeutet, wobei  $R_{11}$  gleich H, geradkettiges ( $C_1-C_6$ ) alkyl, verzweigtes ( $C_1-C_6$ ) alkyl oder ( $C_2-C_7$ ) alkenyl ist,  $R_{12}$  und  $R_{13}$  gleich oder verschieden sind und H, geradkettiges oder verzweigtes

10

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, phenyl, chlorphenyl, (trifluormethyl)-phenyl oder 1-naphtyl bedeuten, wobei R<sub>14</sub> gleich H, F, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Cl, Br, J, CF<sub>3</sub> ist, n die oben angegebene Bedeutung hat, m gleich 0 oder 1 ist, und W die Bedeutung H oder O hat,

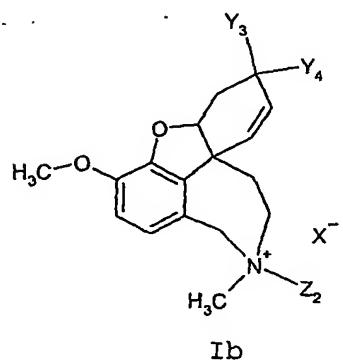
und worin weiters

- Z<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> einen gemeinsamen Ring



bilden, wobei R<sub>15</sub> und R<sub>16</sub> wechselweise H, COOCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CN, COCH<sub>3</sub> bedeuten.

Vorteilhafterweise werden auch Galanthaminderivate mit der allgemeinen Formel Ib

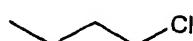
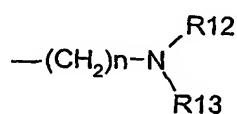
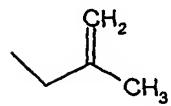
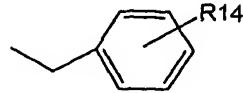
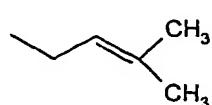
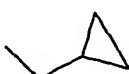
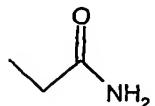
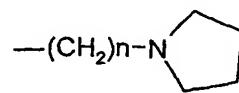
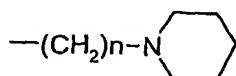
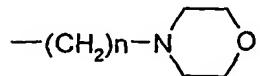


verwendet, worin

- Y<sub>3</sub> und Y<sub>4</sub> wechselweise H und OH bedeuten,
- X gleich Cl, Br oder I ist,

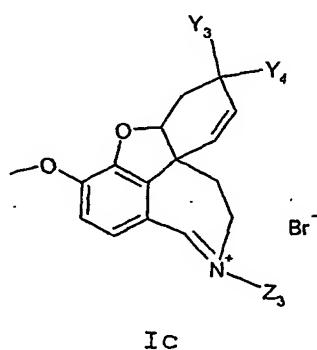
11

- $Z_2$  gleich Sauerstoff (N-Oxyd und kein Gegenion), verzweigtes oder geradkettiges ( $C_1-C_6$ ) alkyl, oder ( $C_2-C_7$ ) alkenyl oder ( $C_2-C_7$ ) alkinyl oder eine Gruppe ausgewählt aus:



bildet, wobei  $n$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  und  $R_{14}$  die Bedeutung gemäß Anspruch 3 haben.

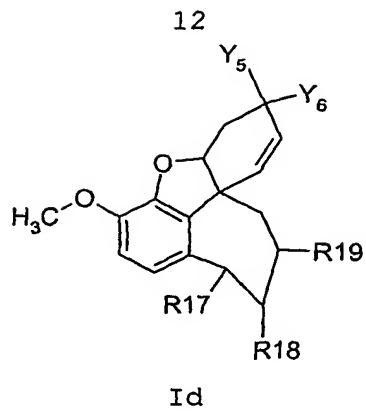
Ebenso werden vorteilhafter Weise Galanthaminderivate mit der allgemeinen Formel Ic



verwendet, worin

- $Y_3$  und  $Y_4$  die vorgenannten Bedeutungen hat, und
- $Z_3$  gleich Sauerstoff (N-Oxyd und kein Gegenion) oder eine Methylgruppe ist.

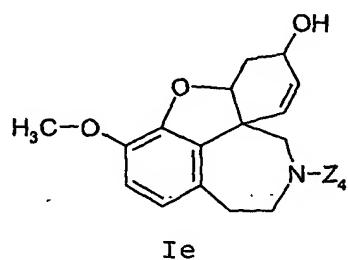
Erfnungsgemäß verwendete Galanthaminderivate sind weiters Verbindungen mit der allgemeinen Formel Id



oder deren Salze, worin

- $Y_5$  und  $Y_6$  wechselweise H oder OH bedeuten oder gemeinsam eine Ketogruppe bilden, und
- $R_{17}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  wechselweise für je zwei Substituenten H bedeuten, wobei der dritte Substituent gleich  $\text{NH}_2$  oder  $\text{CONH}_2$  ist.

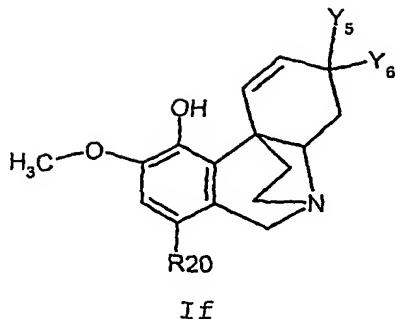
Weiters werden erfindungsgemäß in vorteilhafter Weise Galanthaminderivate mit der allgemeinen Formel Ie



oder deren Salze verwendet, worin  $Z_4$  ein geradkettiges oder verzweigte ( $C_1-C_6$ ) alkyl oder 4-brombenzyl ist.

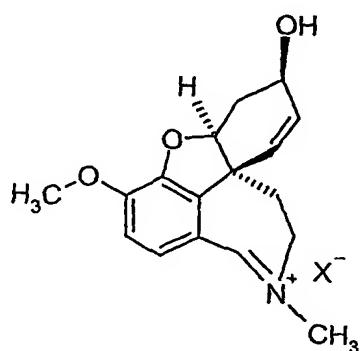
Eine vorteilhafte Verwendung beruht erfindungsgemäß auf Basis von Galanthaminderivaten mit der allgemeinen Formel If

13



oder deren Salzen, worin  $Y_5$  und  $Y_6$  die vorgenannten Bedeutungen haben und  $R_{20}$  gleich H oder Br ist.

Besonders vorteilhaft ist die Verwendung eines Galanthamin-derivates mit folgender Strukturformel



und mit der Bezeichnung (4aS, 6R, 8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-f][2]benzazepinium sowie seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze, Hydrate oder Solvate.

Als Gegenionen der pharmazeutisch akzeptablen Salze von (4aS, 6R, 8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium werden vorteilhafterweise Halogenide, vorzugsweise Bromid, sowie Carbonsäuren mit 1-3 Carboxylfunktionen, wobei Tartrate, Malonate, Fumarate und Succinate besonders bevorzugt sind, sowie Sulfonsäuren, vorzugsweise Methylsulfonsäure, ausgewählt.

Das erfindungsgemäß verwendete Galanthamin sowie die erfindungsgemäß verwendeten Galanthaminderivate können nach den Verfahren, wie sie in den WO 96/12692 A, WO 97/40049 und WO 01/74820 geoffenbart sind, hergestellt werden.

14

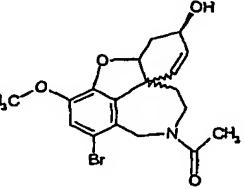
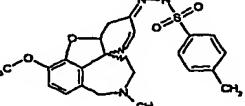
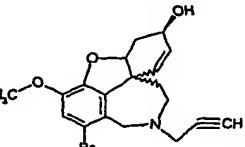
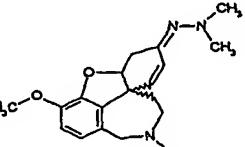
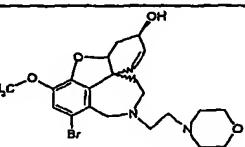
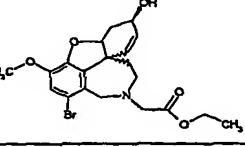
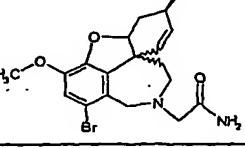
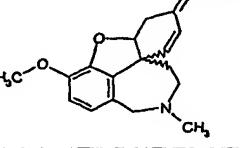
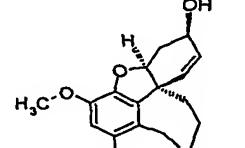
Für die Erfindung wesentlich ist die cholinerge Aktivität von Galanthamin und seinen Derivaten, wobei diese Eigenschaft dahingehend zu präzisieren ist, dass die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen die cholinolytische Wirkung von Cholinesterasen hemmen. Diese Eigenschaft kann - wie anhand folgender Tabelle gezeigt wird - an den auf 50% durch Inhibition gesenkten Konzentrationswerten für Acetyl- bzw. Butyrylcholinesterase nachgewiesen werden.

Nr	STRUCTURE	stereo	Acetyl-cholinesterase IC-50 ( $\mu\text{M}$ )	Butyryl-cholinesterase IC-50 ( $\mu\text{M}$ )
1		(-)	>100	4,8
2		(-)		70
3		(-)		75
4		(-)	6	
5		(-)		
6		(-) epi	45	
7		(-)	2	
8		(-)	8	
9		(-) epi		
10		(-) epi		

16

11		(-/+)	50	
12		(+)	57	13
13		(-/+)	5	
14		(-/+)	>100	18
15		(-/+)	40	0,45
16		(-)	1,4	1,7
17		(-)	-	-
18		(-/+)	7	
19		(-/+)	>100	70
20		(-/+)	32	11

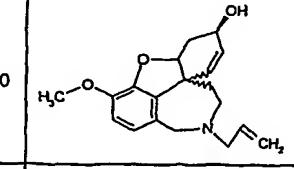
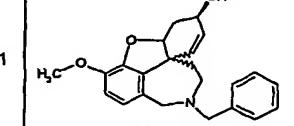
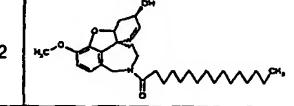
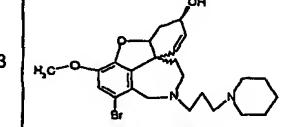
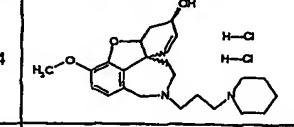
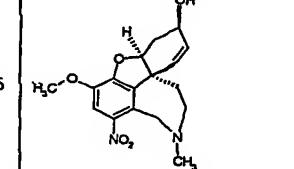
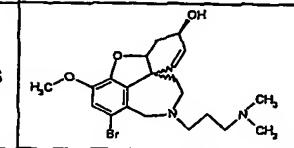
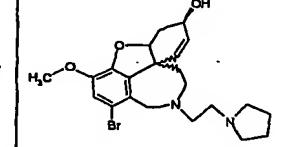
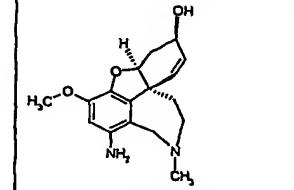
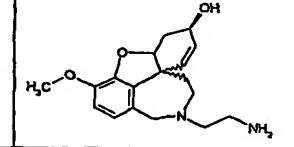
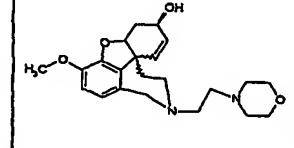
17

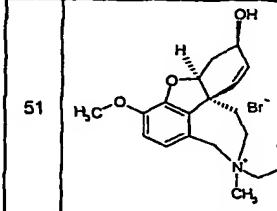
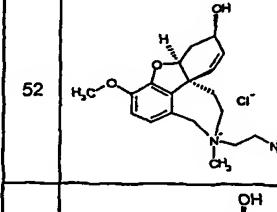
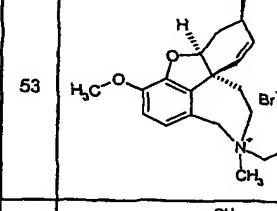
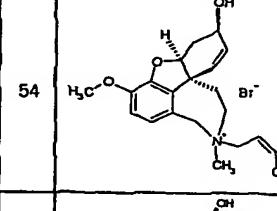
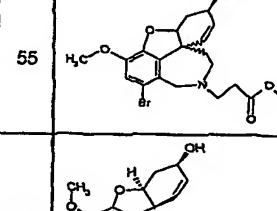
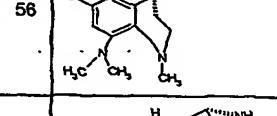
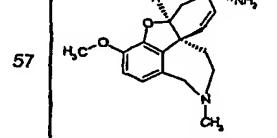
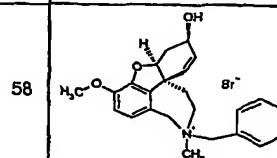
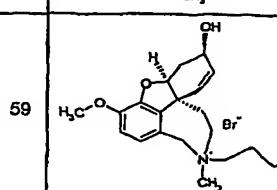
21		(-/+)		
22		(-/+)		
23		(-/+)	63	10
24		(-/+)	80	60
25		(-/+)	3	
26		(-/+)	20	
27		(-/+)	>100	15
28		(-/+)	40	
29		(-)	3	

18

30		(-)	4	
31		(-/+)		
32		(-/+)	>100	20
33		(-/+)	34	6,4
34		(-/+)	14	26
35		(-/+)	>100	2,6
36		(-/+)	13	7
37		(-/+)	30	>100
38		(-/+)	>100	0,24
39		(+/+)		

19

40		(-+)	3,3	3,1
41		(-+)	0,7	0,65
42		(-+)		
43		(-+)	0,2	
44		(-+)		
45		(-)	>100	25
46		(-+)		
47		(-+)		
48		(-)	77	4,9
49		(-+)		
50		(+-)		

51		(-)	3,1	2,5
52		(-)	4	
53		(-)	1,2	3,6
54		(-)	0,2	0,21
55		(-/+)	>100	19
56		(-)	>100	0,47
57		(-) epI		
58		(-)	0,2	0,6
59		(-)	0,35	4,4

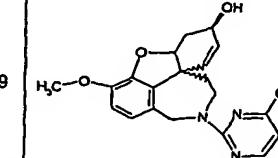
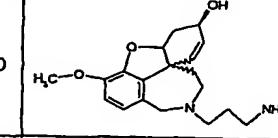
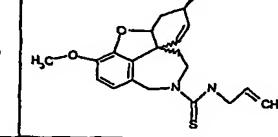
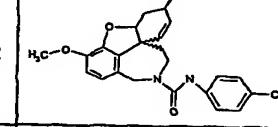
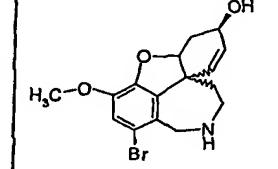
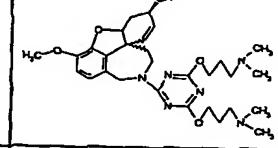
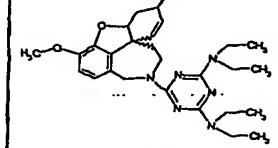
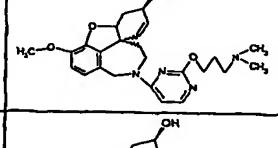
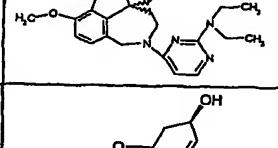
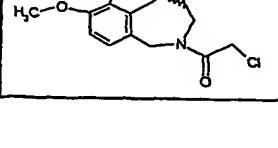
21

60		(-/+)	24	7,5
61		(-/+)	5,2	5
62		(-/+)	>100	2,3
63		(-/+)	>100	17
64		(-/+)	46	0,6
65		(-/+)	>100	5,2
66		(-/+)		
67		(-/+)	70	2,4
68		(-/+)	78	2,5

69		(-+)	47	0,7
70		(-+)	>100	25
71		(-+)	31	20
72		(-+)	>100	43
73		(-+)	23	30
74		(-+)	6	10
75		(-+)	4,2	>100
76		(-+)	70	>100
77		(-+)	90	>100
78		(-+)	9,5	17

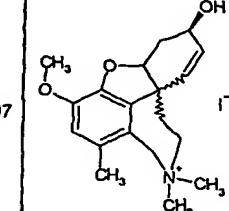
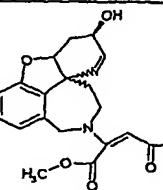
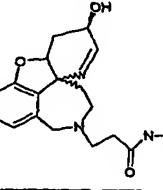
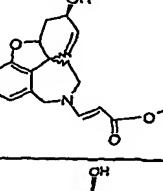
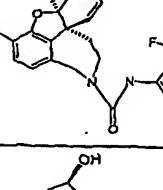
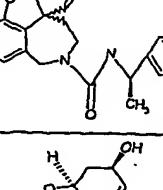
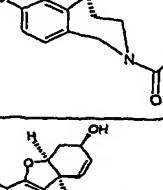
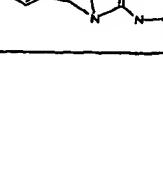
79		(-/+)	25	0,54
80		(-/+)	28,5	>100
81		(-/+)	7,2	21
82		(-/+)	4,8	>100
83		(-/+)	6,7	>100
84		(-) epi	40	6
85		(-/+)	38	30
86		(-/+)		
87		(-/+)	33	>100
88		(-/+)	36	>100

24

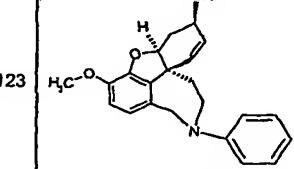
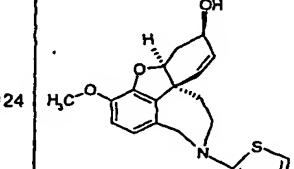
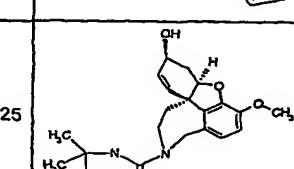
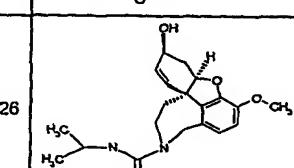
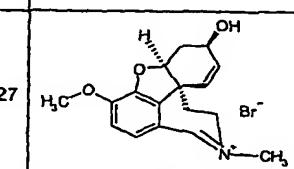
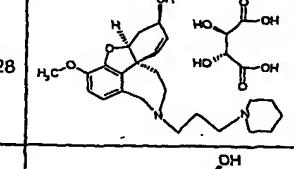
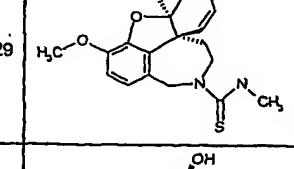
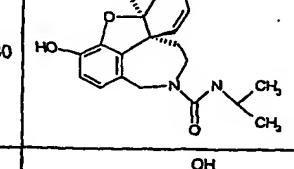
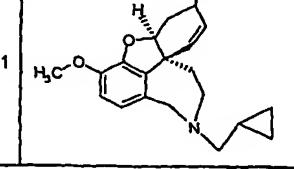
89		(-+)	66	>100
90		(-+)	3,4	11
91		(-+)	21	>100
92		(-+)	24	>100
93		(-+)	5	
94		(-+)	70	40
95		(-+)	40	>100
96		(-+)	7,4	36
97		(-+)	25	>100
98		(-+)	17,5	20

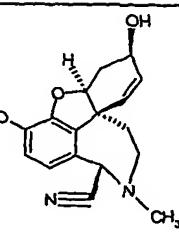
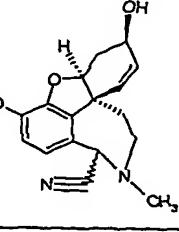
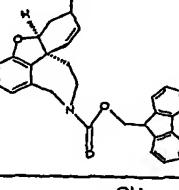
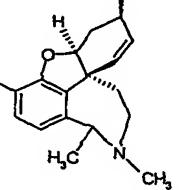
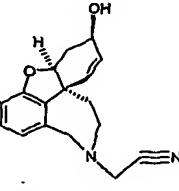
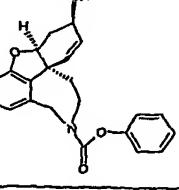
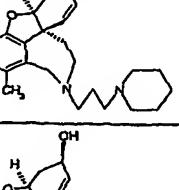
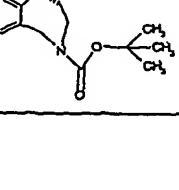
25

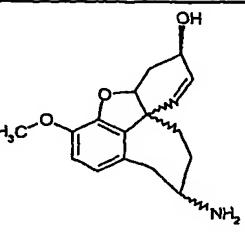
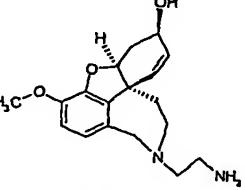
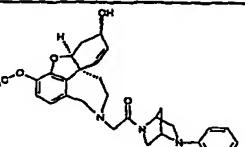
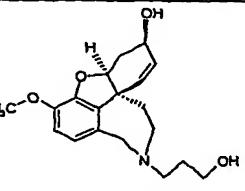
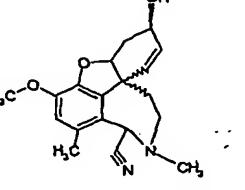
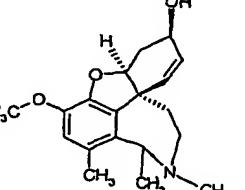
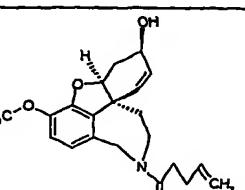
99		(-)	2,4	4
100		(-+)	40	90
101		(-+)	45	26
102		(-+) epi	>100	95
103		(-+) epi	59	45
104		(-+) epi	>100	52
105		(-+) epi	60	5,4
106		(-+) epi	>100	3

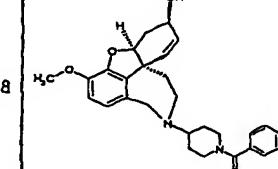
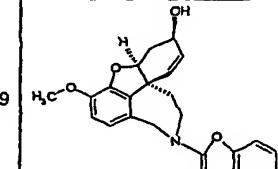
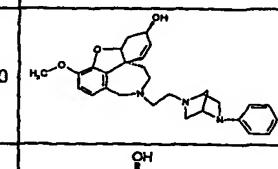
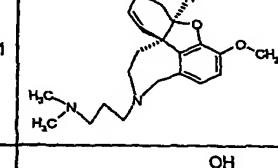
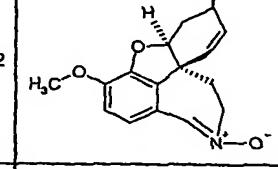
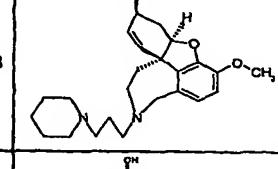
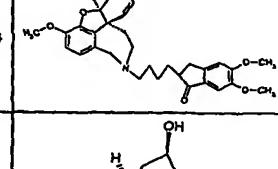
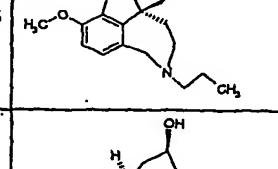
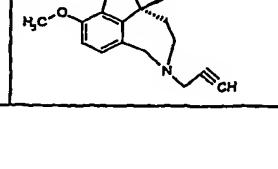
107		(-+)	>100	14
108		(-+)	140	80
109		(-+)	54,5	36
110		(-+)	50	>100
111		(-)	30	>100
112		(-+)	30	>100
113		(-)	44	>100
114		(-)	2,6	10

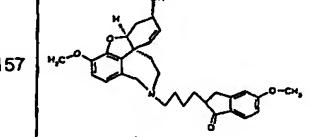
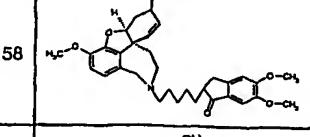
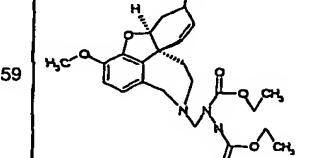
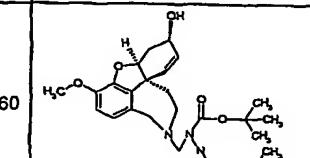
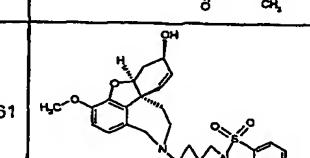
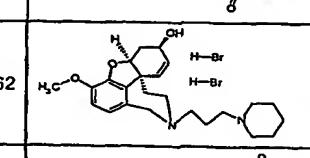
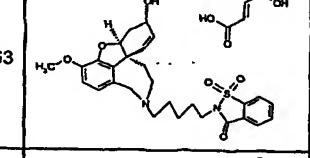
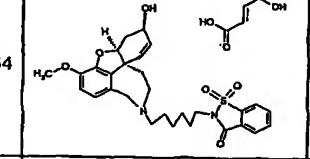
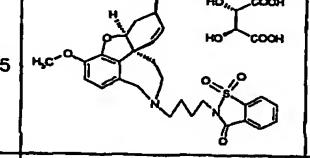
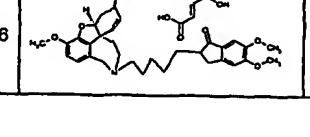
115		(-)	2,5	7
116		(-)	15	4
117		(-)	6,7	30
118		(-)	21	3,4
119		(-)		
120		(-)	42	40
121		(-+)	33	7,3
122		(-+)	100	32

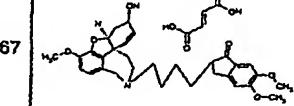
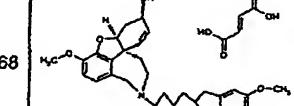
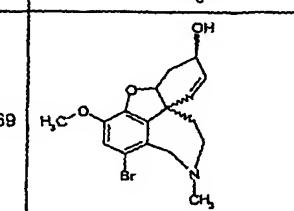
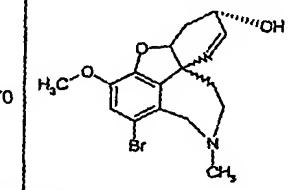
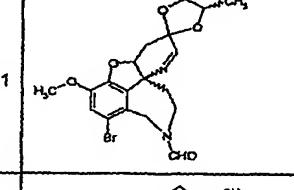
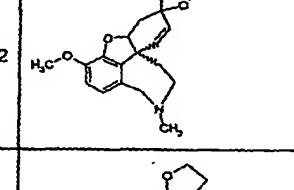
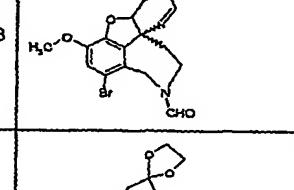
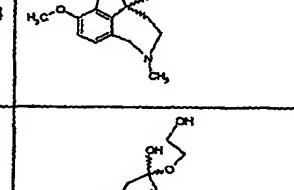
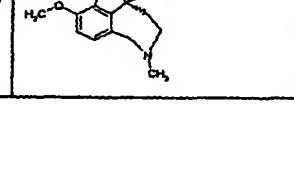
123		(-)	0,5	0,24
124		(-)	4	0,54
125		(+)	93	100
126		(+)	8	90
127		(-)	0,3	1,5
128		(-)	0,3	1,5
129		(-)	18,5	63
130		(-)	6,3	60
131		(-)	0,7	1,2

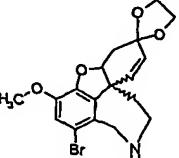
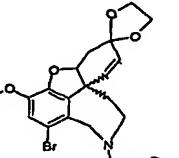
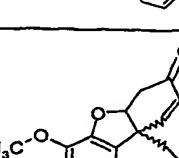
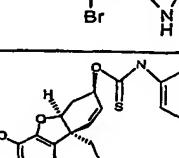
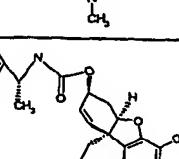
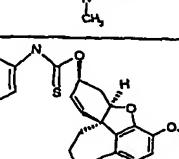
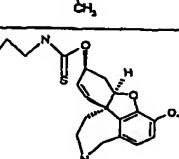
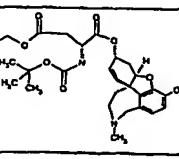
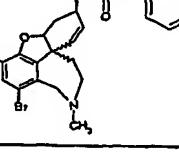
132		(-)	1,2	100
133		(-)	0,8	>100
134		(-)	40	100
135		(-)	4,2	25
136		(-)	15	32
137		(-)	48	>100
138		(-) epi	>100	70
139		(-)	23	>100

140		(+/-)	5,3	>100
141		(-)	1,3	2,1
142		(-)	3	2,4
143		(-)	8,4	2,4
144		(-)	2,8	5
145		(+/-)	80	>100
146		(-)	83	30
147		(-)	8,4	2,6

148		(-)	24	3
149		(-)	7,2	>100
150		(-)	2,9	0,85
151		(+)	64	67
152		(-)	50	>100
153		(+)	9	23
154		(-)	0,02	0,8
155		(-)	0,3	1,5
156		(-)	32	30

157		(-)	0,022	0,8
158		(-)	0,0052	0,24
159		(-)	3	>100
160		(-)	3,6	20
161		(-)	0,022	1,5
162		(-)	0,36	
163		(-)	0,022	
164		(-)	0,043	
165		(-)	0,027	
166		(-)	0,023	

167		(-)	0,02	
168		(-)	0,024	
169		(+/-)		
170		(+/-) epi		
171		(+/-)		
172		(+/-)		
173				
174		(+/-)		
175		(+/-)		

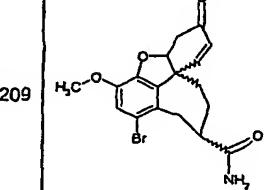
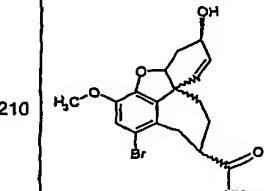
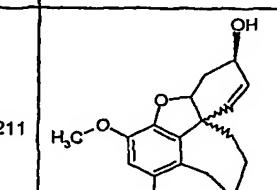
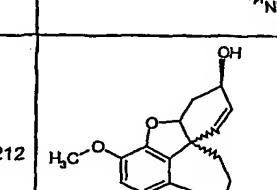
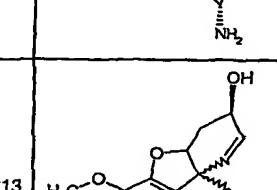
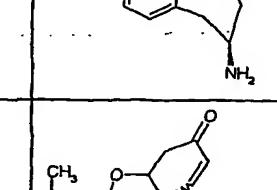
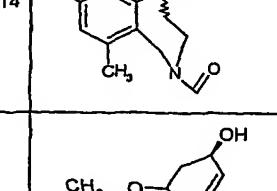
176		(+/-)		
177		(+/-)		
178		(+/-)		
179		(-)	51	30
180		(+)	65	
181		(+)	35	
182		(+)	85	
183		(+) epi		
184		(+/-)		

35

185		(+/-)		
186		(+/-)		
187		(+/-)		
188		(+/-)		
189		(-)		
190		(-)		
191		(+/-)		

192		(+/-)		
193		(+/-)		
194		(+/-)		
195		(+/-)		
196		(+/-)		
197		(+/-)		
198		(+/-)		
199		(-)	5	
200		(+)		

201		(+/-)		
202		(-)		
203		(+/-)		
204		(+/-)		
205		(+/-)	50	
206		(+/-)		
207		(+/-)		
208		(+)		

209		(+/-)		
210		(+/-)		
211		(+/-)		
212		(+/-)		
213		(+/-)		
214		(+/-)		
215		(+/-)		

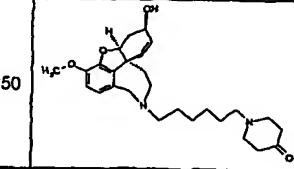
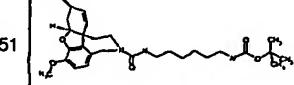
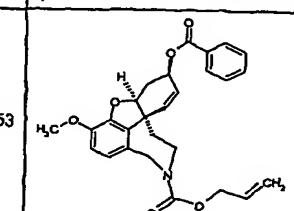
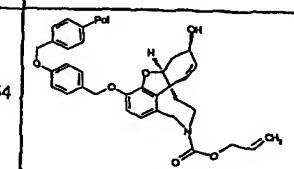
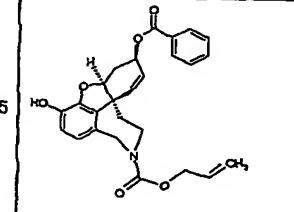
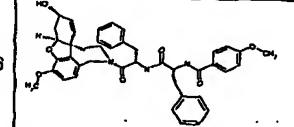
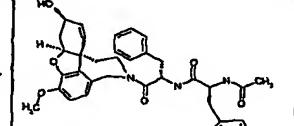
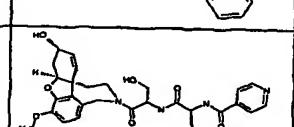
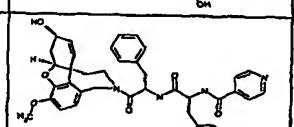
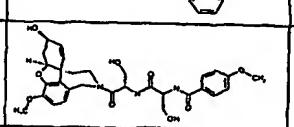
216		(+/-)		
217		(+/-)		
218		(+/-) epi		
219		(+/-) epi		
220		(-) epi		
221		(-)		
222		(-) epi		
223		(-)		

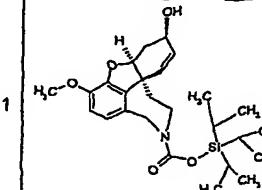
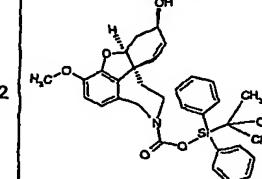
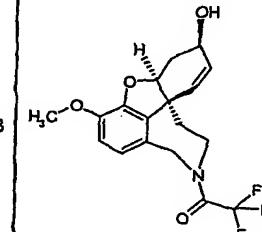
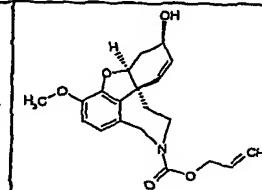
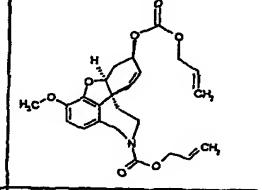
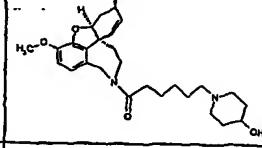
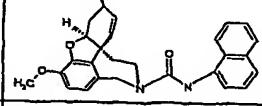
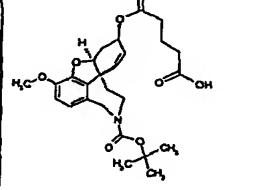
224		epi		
225		(-)		
226		(-)		
227		(-)		
228		(+/-)		
229		(+/-)		
230		(+/-)		
231		(+/-)		

232		(+/-)		
233		(-)		
234		(-)		
235		(-)		
236		(-)		
237		(-)		
238		(-)		
239		(-)		

42

240		(-)		
241		(-)		
242		(-)		
243		(-)		
244		(-)		
245		(-)		
246		(-)		
247		(-)		
248		(-)		
249		(-)		

250		(-)		
251		(-)		
252		(-)		
253		(-)		
254		(-)		
255		(-)		
256		(-)		
257		(-)		
258		(-)		
259		(-)		
260		(-)		

261		(-)		
262		(-)		
263		(-)		
264		(-)		
265		(-)		
266		(-)		
267		(-)	70	>100
268		(-)		

45

269		(-)		
270		(-)		
271		(+)	>100	66
272		(+)	89	> 100
273		(+)	> 100	31

Da aus den Messwerten gemäß Tabelle der Nachweis für cholinerge Aktivität, präziser für die die chinolytische Wirkung von Cholinesterasen hemmende Eigenschaft erbracht werden kann, werden aus diesen chemischen Verbindungen Arzneimittel für die Behandlung sowie für die präventive Behandlung von postoperativem Delir und/oder subsyndromalem postoperativem Delir hergestellt.

Die unter Verwendung von Galanthamin und seinen Derivaten erhältlichen Arzneimittel können auch einen Wirkstoff oder eine Kombination von Wirkstoffen enthalten. Unter Kombination werden auch Kombinationen der erfahrungsgemäß in Betracht gezogenen Verbindungen mit anderen pharmazeutisch aktiven Substanzen verstanden.

Es wurde nunmehr festgestellt und durch eine umfangreiche klinische Studie erhärtet, dass orale Verabreichung von Galanthamin (in Form des unter dem Markennamen Reminyl® zur Therapie der leichten bis mittelschweren Alzheimer'schen Krankheit handelsüblichen Hydrobromids) an präoperativ nicht demente oder kognitiv eingeschränkte Patienten mit akutem POD eine bisher nicht beschriebene, unerwartet schnelle und weitgehende Besserung der Symptome bewirkt. Als besonders überraschend muss dabei herausgestrichen werden, dass die beobachteten Nebenwirkungen der Galanthamin-Verabreichung sehr gering waren, obwohl postoperative Patienten erfahrungsgemäß eine erhöhte cholinerge Sensitivität aufweisen.

Dies soll anhand folgender Anwendungsbeispiele näher erläutert werden:

Bespiel 1:

Die Verabreichung von Galanthamin oder seinen pharmakologisch akzeptablen Salzen und Solvaten zur Therapie oder Prophylaxe des postoperativen Delirs kann oral (in Form von Tabletten, Kapseln, Trinklösungen oder buccalen Tabletten), intravenös, rektal (in Form von Suppositorien) oder transdermal (in Form von passiv oder aktiv Galanthamin durch die Haut abgebenden Systemen) erfolgen.

Eine bevorzugte Form der Verabreichung erfolgt oral, wobei ein beispielhaftes Verabreichungsschema zur Prophylaxe des Postoperativen Delirs darin besteht, dass am Abend nach dem chirurgischen Eingriff 8 mg Galanthamin hydrobromid in Form von den Wirkstoff direkt freisetzenden Tabletten oder Trinklösungen verabreicht werden. An den vier auf den Operationstag folgenden Tagen werden morgens und mittags je 4 mg, sodann am Abend 8 mg

verabreicht. Am fünften postoperativen Tag werden morgens und mittags jeweils 4 mg verabreicht und die Prophylaxe sodann beendet. Es versteht sich für den Fachmann von selbst, dass diese Dosierungen an das Körpergewicht des Patienten, dessen Allgemeinzustand usw. angepasst werden können.

Galanthamin hydrobromid enthaltende Tabletten mit direkter Freisetzung des Wirkstoffes, die sich erfindungsgemäß für diese Art der Verabreichung eignen, sind unter dem Handelsnamen Reminyl® zur Therapie der Alzheimer'schen Krankheit zugelassen.

Galanthamin enthaltende Trinklösungen, die sich erfindungsgemäß für diese Art der Verabreichung eignen, sind in WO-0130318 beschrieben, wobei eine solche Trinklösung in beispielhafter Weise wie folgt zusammengesetzt sein kann:

Galanthamin HBr	5,124 mg
Methyl hydroxybenzoate	4- 1,8 mg
Propyl hydroxybenzoate	4- 0,2 mg
Natriumsaccharat dihydrat	0,5 mg
Wasser (pH 4.9 - 5.1)	1,0 ml

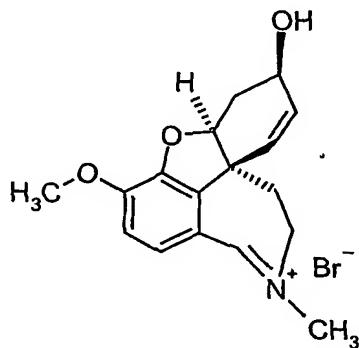
Ein weiteres orales Verabreichungsschema verwendet Kapseln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, wobei am Abend nach dem chirurgischen Eingriff 8 mg Galanthamin hydrobromid und an den darauf folgenden vier Tagen mittags oder abends jeweils 8 mg verabreicht werden. Mehrere Ausführungen erfindungsgemäß verwendbarer Kapseln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung sind im Dokument WO 0038686 beschrieben, auf das hier zur Gänze Bezug genommen wird

Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Darreichungsform ist transdermal, wobei sich die in WO-9416707 beschriebenen passiven transdermalen Systeme in besonderer Weise eignen. In diesem Fall wird ein derartiges transdermales Pflaster, das im Verlauf von 24 Stunden ca. 10 mg Galanthamin-Base freisetzt, unmittelbar nach dem Aufwachen aus der Narkose appliziert und an den nächsten vier Tagen jeweils durch ein neues Pflaster ersetzt; am fünften Tag erfolgt keine erneute Applikation mehr.

Selbstverständlich sind Kombinationen von verschiedenen hier beschriebenen Darreichungswegen möglich. Insbesondere erweist es sich als nützlich, die transdermale Darreichung zum schnelleren Wirkungseintritt am Abend des Operationstages durch einmalige orale Gabe von 4 mg Galanthamin HBr (als direkt freisetzende Tablette oder Trinklösung) zu unterstützen.

**Beispiel 2:**

Die Verabreichung von (4aS, 6R, 8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a, 3, 2-ef][2]benzazepinium Verbindungen erfolgte beispielsweise mit Bromid als Gegenion. Dabei handelt es sich um ein Galanthaminderivat mit folgender Strukturformel:



Es ist jedoch auch möglich, die Verabreichung mittels pharmakologisch akzeptablen Hydraten und Solvaten vorzunehmen. Die Therapie oder Prophylaxe des postoperativen Delirs kann oral (in Form von Tabletten, Kapseln, Trinklösungen oder buccalen Tabletten), intravenös, rektal (in Form von Suppositorien) oder transdermal (in Form von passiv oder aktiv die vorgenannte Verbindung durch die Haut abgebenden Systemen) erfolgen. Eine bevorzugte Form der Verabreichung erfolgt oral, wobei ein beispielhaftes Verabreichungsschema zur Prophylaxe des Postoperativen Delirs darin besteht, dass am Abend nach dem chirurgischen Eingriff 2-6 mg (4aS, 6R, 8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a, 3, 2-ef][2]benzazepinium Bromid in Form von den Wirkstoff direkt freisetzenden Tabletten oder Trinklösungen verabreicht werden. An den vier auf den Operationstag folgenden Tagen werden morgens und mittags jeweils 1-3 mg, sodann am Abend 2-6 mg verabreicht. Am fünften postoperativen Tag werden morgens und mittags jeweils 1-3 mg

verabreicht und die Prophylaxe sodann beendet. Es versteht sich für den Fachmann von selbst, dass diese Dosierungen an das Körpergewicht des Patienten, dessen Allgemeinzustand usw. angepasst werden können. Ebenso können anstelle des Bromids auch andere physiologisch akzeptable, leicht wasserlösliche Salze des Wirkstoffes (z.B. anderes Halogenid, Maleat, Tartrat) eingesetzt werden.

(4aS, 6R, 8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a, 3, 2-ef][2]benzazepinium Bromid enthaltende Tabletten mit direkter Freisetzung des Wirkstoffes, die sich erfindungsgemäß für diese Art der Verabreichung eignen, können beispielsweise wie folgt zusammengesetzt und wahlweise mit pharmazeutisch akzeptablen Überzügen versehen sein:

(4aS, 6R, 8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a, 3, 2-ef][2]benzazepinium Bromid	2,0 mg
Kalziumphosphat	25,0 mg
Laktose	5,0 mg
Weizenstärke	5,0 mg
Mikrokristalline Zellulose	40 mg
Talkum	2 mg
Magnesium Stearat	1,0

Der Fachmann wird aufgrund der für Galanthamin genannten Beispiele unter Anwendung üblicher galenischer Praktiken leicht ähnliche Darreichungsformen für (4aS, 6R, 8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a, 3, 2-ef][2]benzazepinium Bromid oder analogen Salzen, Hydraten oder Solvaten finden können.

Um die Wirkung der Darreichungsformen auch an Patienten testen zu können, wurde eine prospektive Studie zur Prävention des postoperativen Delir an fünf österreichischen orthopädischen Kliniken (zwei in Wien, je eine in Linz, Graz und Krems) an insgesamt 229 Patienten durchgeführt, die sich geplanten chirurgischen Eingriffen zur Implantation einer Hüft- bzw. kombinierten Hüft/Knie-Endoprothese unterzogen. Den Patienten der Verum-Gruppe

50

wurden an dem auf den Eingriff folgenden Abend (Tag 0) 8 mg Galanthamin HCl verabreicht, sodann an den Tagen 1 bis 4 jeweils 4 mg morgens und mittags und 8 mg abends, das heißt 16 mg t.i.d. Am 5. Tag nach dem Eingriff wurde die Dosis auf 8 mg b.i.d. reduziert, ab dem 6. Tag erfolgte keine Behandlung mehr. Patienten der Placebo-Gruppe erhielten nach dem gleichen Schema subjektiv nicht unterscheidbare Placebo-Tabletten.

Für die Bestimmung der Wirksamkeit mit Hilfe der „Confusion Assessment Method“ (Lit.14) konnten 155 Patienten herangezogen werden. In der Placebo-Gruppe entwickelten 7 Patienten (8,5%) ein postoperatives Delir, in der Galanthamin-Gruppe nur ein Patient (1,4%), was einem statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,044$ ) entspricht.

Die Auswertung der Studie zeigt somit in eindeutiger Weise die Wirksamkeit von Galanthamin bei Postoperativem Delir.

#### LITERATUR

1. Trzepacz PT. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:330-334.
2. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003;17:259-272.
3. O'Brien D. Acute postoperative delirium: definitions, incidence, recognition, and interventions. *J Perianesth Nurs*. 2002;17:384-392.
4. Williams-Russo P, Urquhart BL, Sharrock NE et al. Post-operative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:759-767.
5. Kiely DK, Bergmann MA, Murphy KM et al. Delirium among newly admitted postacute facility patients: prevalence, symptoms, and severity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:M441-M445.
6. Jackson JC, Ely EW. The Confusion Assessment Method (CAM). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:557-558.

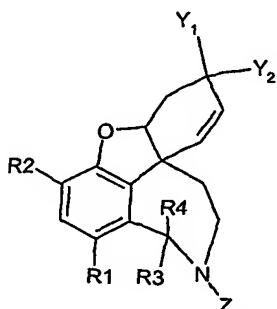
7. Carnes M, Howell T, Rosenberg M et al. Physicians vary in approaches to the clinical management of delirium. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:234-239.
8. Cole M, McCusker J, Dendukuri N et al. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:754-760.
9. Baraka A, Harik S. Reversal of central anticholinergic syndrome by galanthamine. *J Am Med Assoc.* 1977;238:2293-2294.
10. Milam SB, Bennett CR. Physostigmine reversal of drug-induced paradoxical excitement. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1987;16:190-193.
11. Savage GJ, Metzger JT. The prevention of postanesthetic delirium. *Plast Reconstr Surg.* 1978;62:81-84.
12. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M et al. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:198-203.
13. Santos MD, Alkondon M, Pereira EF et al. The Nicotinic Allosteric Potentiating Ligand Galanthamine Facilitates Synaptic Transmission in the Mammalian Central Nervous System. *Mol Pharmacol.* 2002;61:1222-1234.
14. Inoue S.K., van Dyck C.H., Alessi C.A. et al.: Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for the detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990; 113(12):941-8

## Patentansprüche:

1. Verwendung von Galanthamin und seinen cholinerge Aktivität aufweisenden Derivaten zum Herstellen von Arzneimitteln zur Behandlung von postoperativem Delir und/oder subsyndronalem postoperativem Delir.

2. Verwendung nach Anspruch 1 zum Herstellen von Arzneimitteln zur präventiven Behandlung von postoperativem Delir und/oder subsyndronalem postoperativem Delir.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die verwendeten Galanthaminderivate Verbindungen mit der allgemeinen Formel Ia



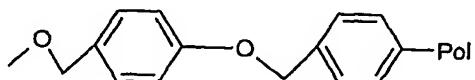
Ia

oder deren Salze sind, worin

- $R_1$  gleich H, verzweigtes oder geradkettiges ( $C_1-C_6$ ) alkyl, Br,  $NO_2$ ,  $NR_5R_6$  ist,
- $R_5$  und  $R_6$  gleich oder verschieden sind und H, verzweigtes oder geradkettiges ( $C_1-C_6$ ) alkyl bedeuten,

und worin

- $R_2$  gleich OH, verzweigtes oder geradkettiges ( $C_1-C_6$ ) alkyl, methoxy, phenoxy ist oder folgende Gruppe



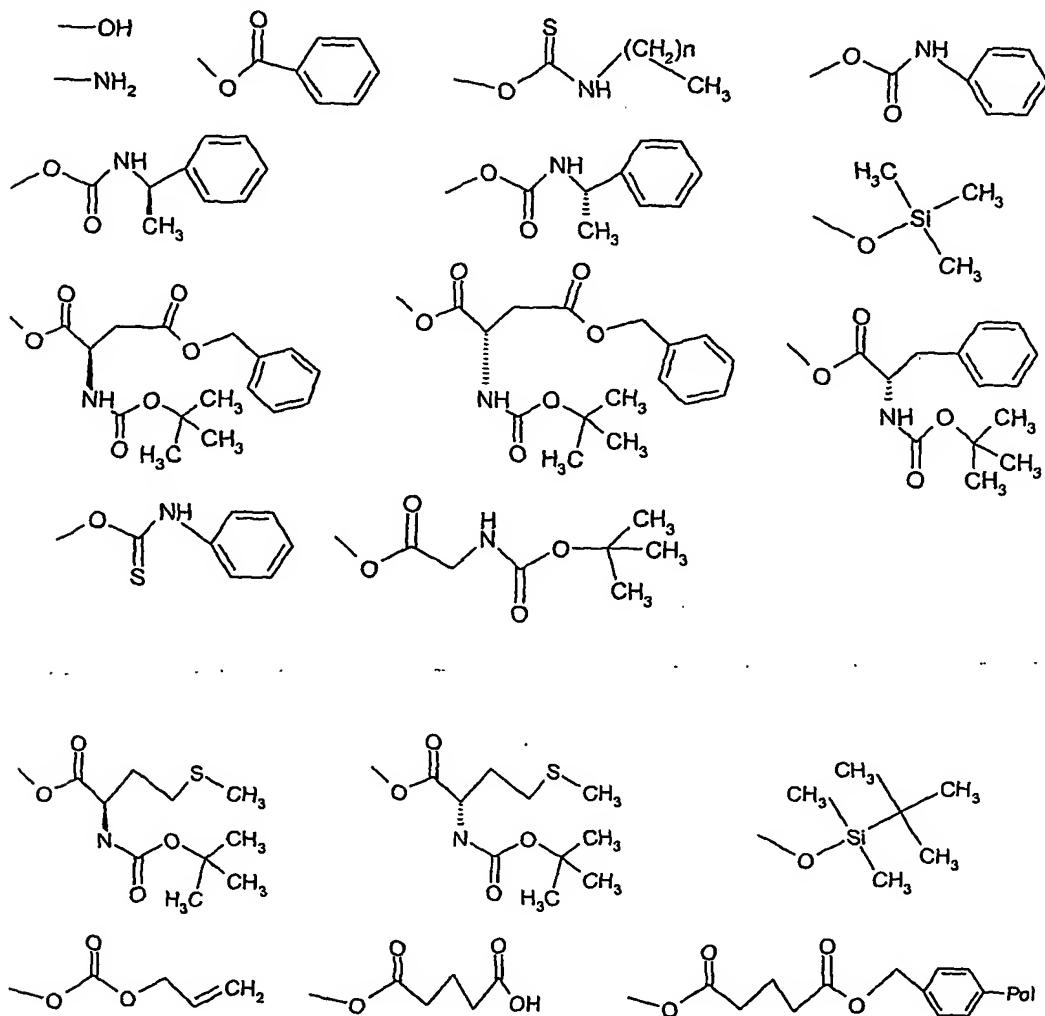
53

bedeutet, wobei Pol ein Polymer, vorzugsweise eines gemäß WO-A1-01/174820 ist, und worin

- R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> entweder gleichzeitig oder wechselweise H, D, CN, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl oder gemeinsam eine Carbonylgruppe bedeuten.

## worin weiters

- $Y_1$  und  $Y_2$  wechselweise H oder eine Gruppe ausgewählt aus:

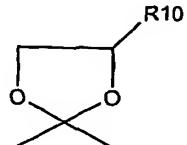
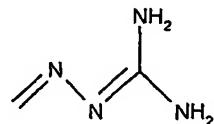
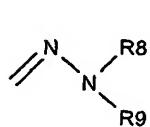


sind, wobei  $n$  einen Wert von 0, 1 bis 15 darstellt, und  $\text{Pol}$  die oben angegebene Bedeutung hat, und wobei weiters

54

o  $Y_1$  und  $Y_2$  gemeinsam eine Carbonylgruppe ( $=O$ ),  $=NH$ ,  $=N-OR_7$ , darstellen, wobei R<sub>7</sub> gleich H, Tosyl oder verzweigtes oder geradkettiges ( $C_1-C_6$ ) alkyl ist,

o oder  $Y_1$  und  $Y_2$  gemeinsam eine Gruppe ausgewählt aus :



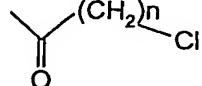
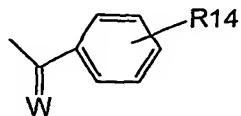
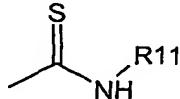
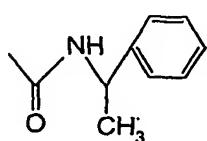
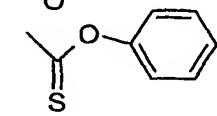
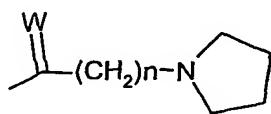
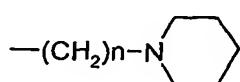
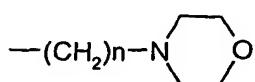
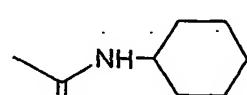
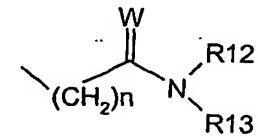
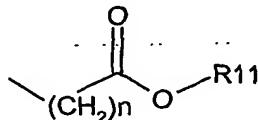
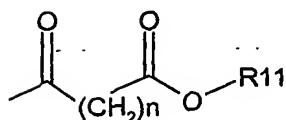
bilden, wobei R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> gleich oder verschieden sind und H, verzweigtes oder geradkettiges ( $C_1-C_6$ ) alkyl,  $-(CH_2)_2-OH$ , CHO, CONH<sub>2</sub>, tBOC (terc. Butoxycarbonyl),

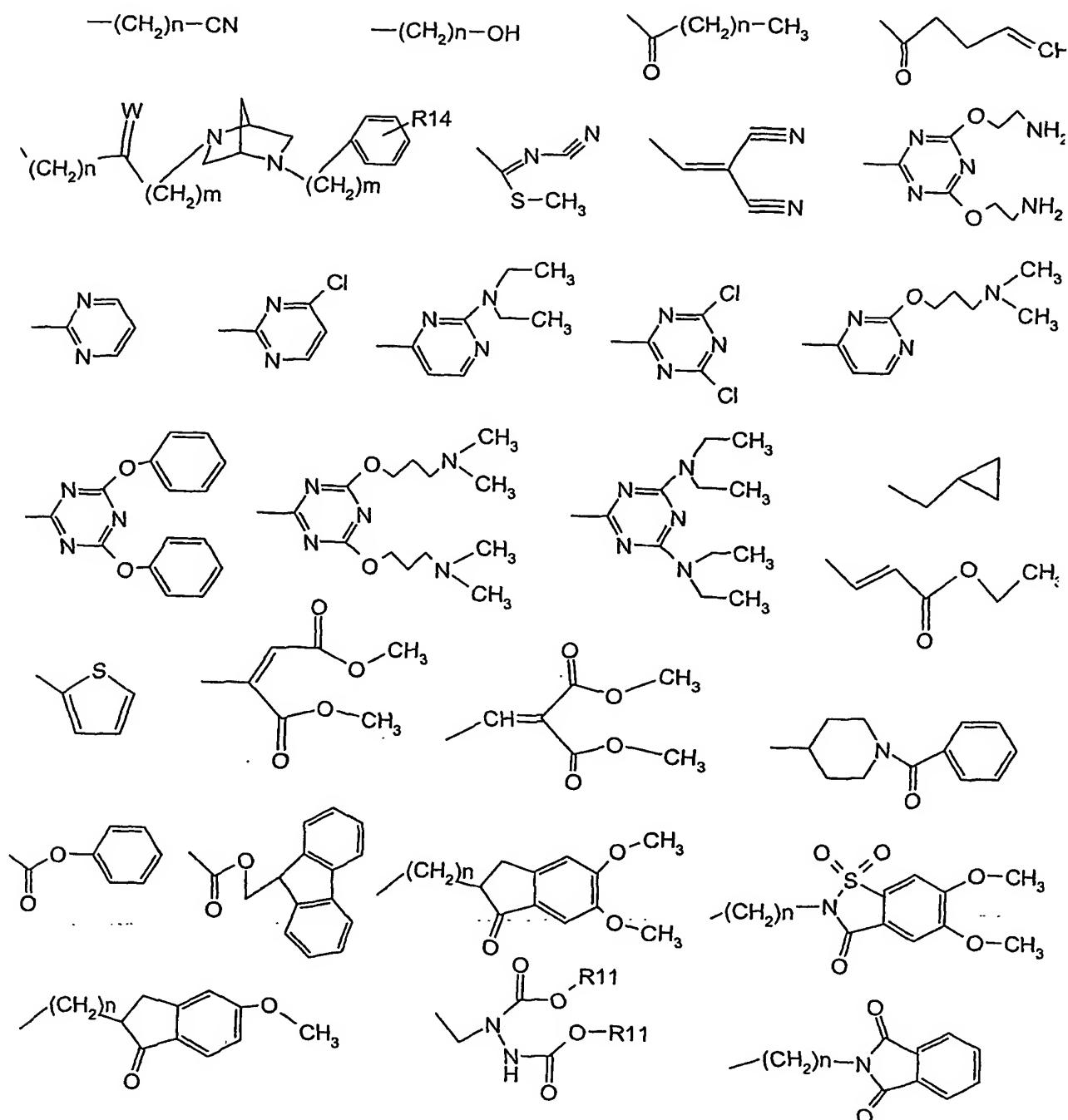
oder  $-COCOOH$  bedeuten, R<sub>10</sub> gleich H oder CH<sub>3</sub> ist, und wobei für  $Y_1$  gleich  $-O-(CH_2)_2-OH$  Y<sub>2</sub> gleich OH ist,

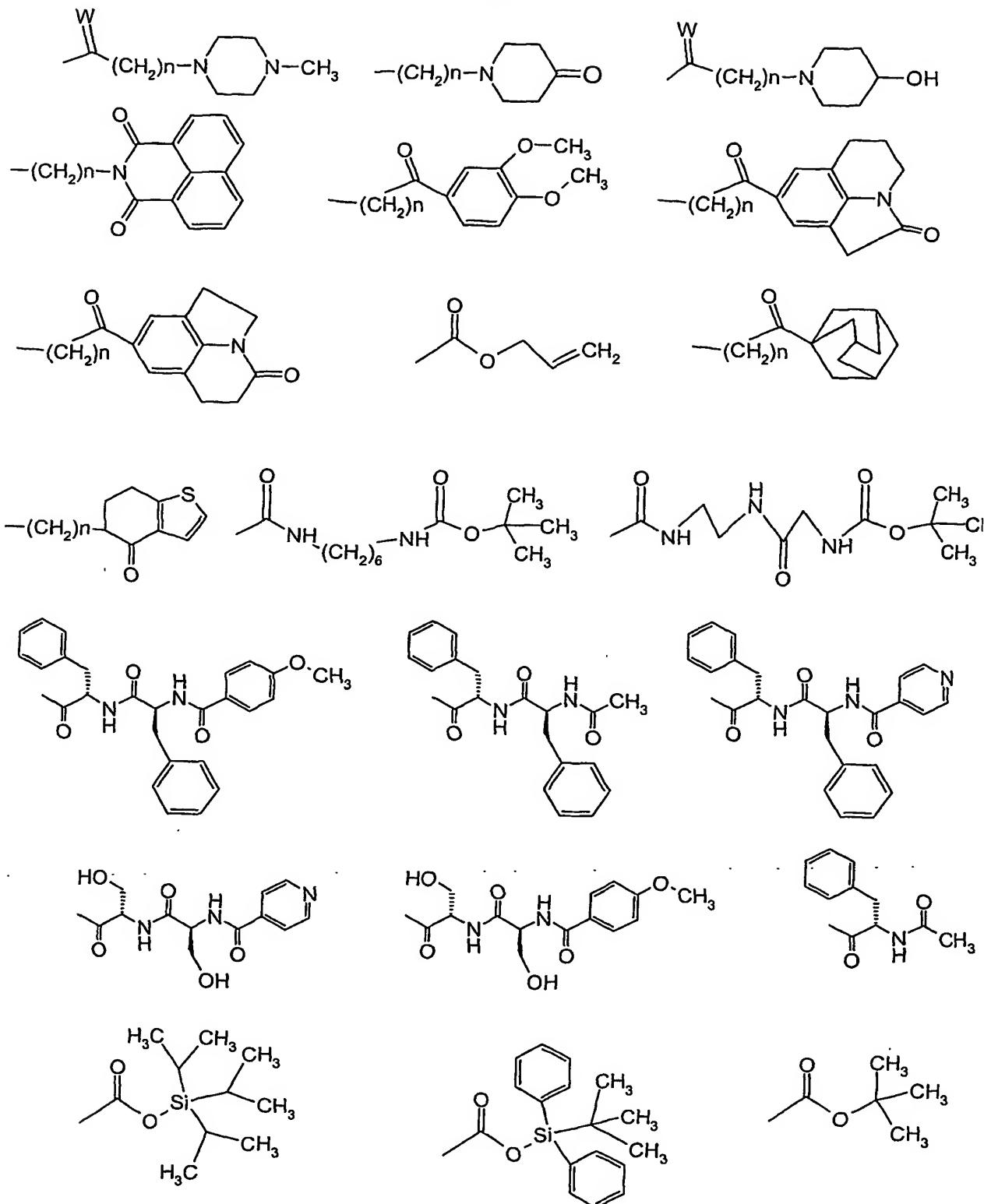
und worin

- Z<sub>1</sub> gleich H, verzweigte oder geradkettiges ( $C_1-C_6$ ) alkyl, ( $C_2-C_7$ ) alkenyl ( $C_2-C_7$ ) alkinyl, trifluoracetyl, formyl, phenyl

oder eine Gruppe ausgewählt aus:







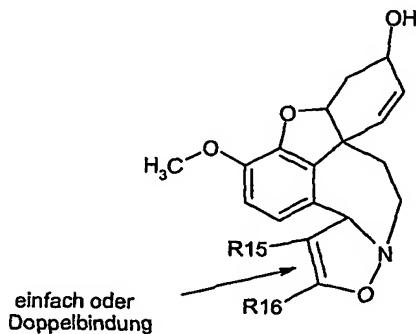
bedeutet, wobei  $R_{11}$  gleich H, geradkettiges ( $C_1-C_6$ ) alkyl, verzweigtes ( $C_1-C_6$ ) alkyl oder ( $C_2-C_7$ ) alkenyl ist,  $R_{12}$  und  $R_{13}$  gleich oder verschieden sind und H, geradkettiges oder

57

verzweigtes ( $C_1$ - $C_6$ ) alkyl, phenyl, chlorphenyl, (trifluormethyl)-phenyl oder 1-naphtyl bedeuten, wobei  $R_{14}$  gleich H, F,  $CH_3$ ,  $NO_2$ , Cl, Br, J,  $CF_3$  ist, n die oben angegebene Bedeutung hat, m gleich 0 oder 1 ist, und W die Bedeutung H oder O hat,

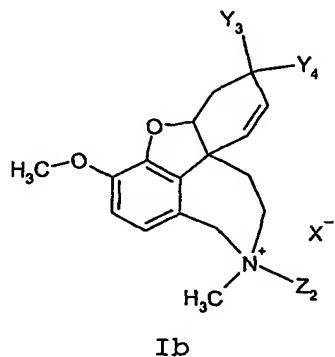
und worin weiters

- $Z_1$  und  $R_3$  einen gemeinsamen Ring



bilden, wobei  $R_{15}$  und  $R_{16}$  wechselweise H,  $COOCH_3$ ,  $COOCH_2CH_3$ , CN,  $COCH_3$  bedeuten.

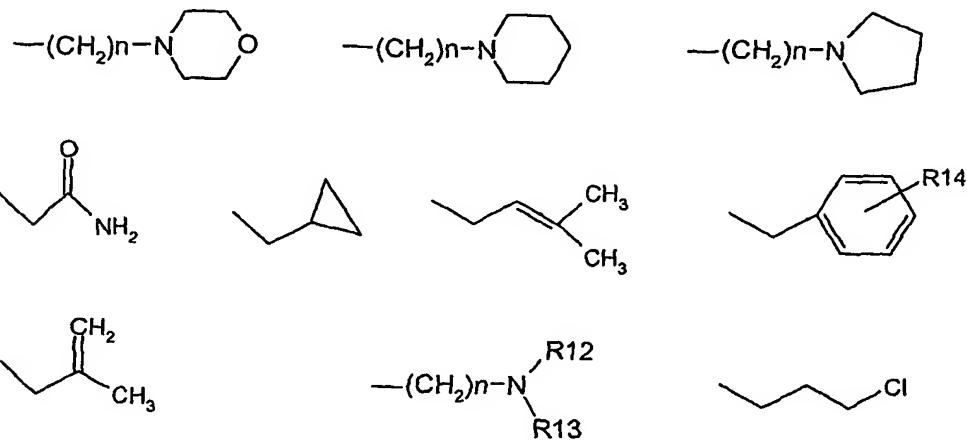
4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die verwendeten Galanthaminderivate Verbindungen mit der allgemeinen Formel Ib



sind, worin

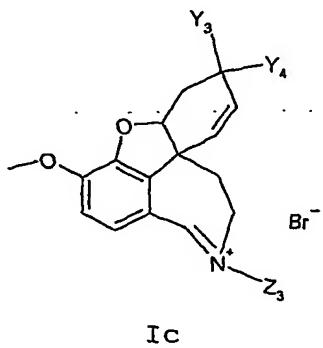
- $Y_3$  und  $Y_4$  wechselweise H und OH bedeuten,

- X gleich Cl, Br oder I ist,
- Z<sub>2</sub> gleich Sauerstoff (N-Oxyd und kein Gegenion), verzweigtes oder geradkettiges (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, oder (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) alkinyl oder eine Gruppe ausgewählt aus:



bildet, wobei n, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> und R<sub>14</sub> die Bedeutung gemäß Anspruch 3 haben.

5. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die verwendeten Galanthaminderivate Verbindungen mit der allgemeinen Formel Ic

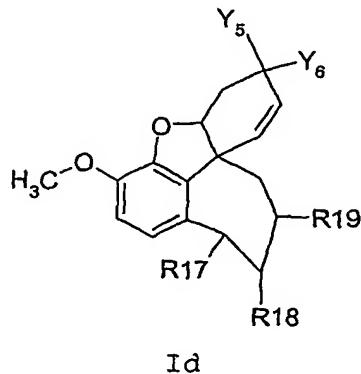


sind, worin

- Y<sub>3</sub> und Y<sub>4</sub> die Bedeutung gemäß Anspruch 3 oder 4 hat, und
- Z<sub>3</sub> gleich Sauerstoff (N-Oxyd und kein Gegenion) oder eine Methylgruppe ist.

59

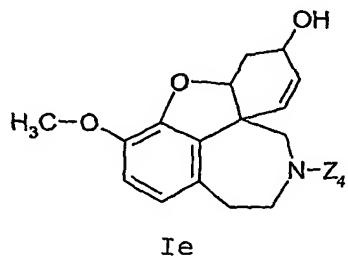
6. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die verwendeten Galanthaminderivate Verbindungen mit der allgemeinen Formel Id



oder deren Salze sind, worin

- $Y_5$  und  $Y_6$  wechselweise H oder OH bedeuten oder gemeinsam eine Ketogruppe bilden, und
- $R_{17}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  wechselweise für je zwei Substituenten H bedeuten, wobei der dritte Substituent gleich  $NH_2$  oder  $CONH_2$  ist.

7. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die verwendeten Galanthaminderivate Verbindungen mit der allgemeinen Formel Ie

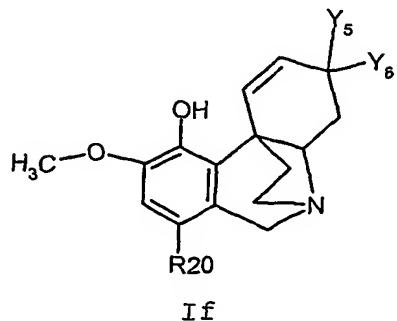


oder deren Salze sind, worin

- $Z_4$  geradkettiges oder verzweigte ( $C_1-C_6$ ) alkyl oder 4-brombenzyl ist.

60

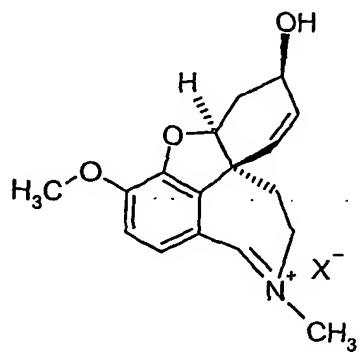
8. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die verwendeten Galanthaminderivate Verbindungen mit der allgemeinen Formel If



oder deren Salze sind, worin

- $Y_5$  und  $Y_6$  die Bedeutungen nach einem der Ansprüche 3 bis 7 hat und
- $R_{20}$  gleich H oder Br ist.

9. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das verwendete Galanthaminderivat folgende Strukturformel



aufweist und ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Hydrat oder Solvat von (4aS, 6R, 8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a, 3, 2-f][2]benzazepinium ist.

10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Gegenionen des pharmazeutisch akzeptablen Salzes von (4aS, 6R, 8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a, 3, 2-ef][2]benzazepinium aus der Gruppe der Halogenide, vorzugsweise Bromid, der Carbonsäuren mit 1-3

Carboxylfunktionen, wobei Tartrate, Malonate, Fumarate und Succinate besonders bevorzugt sind, sowie Sulfonsäuren, vorzugsweise Methansulfonsäure, ausgewählt sind.